



PCT/EP200 4 / 0 0 5 2 6 8

ÖSTERREICHISCHES PATENTAMT

A-1200 Wien, Dresdner Straße 87

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Kanzleigebühr € 15,00
Schriftengebühr € 65,00

RECEIVED

14 SEP 2004

WIPO

PCT

Aktenzeichen **A 760/2003**

Das Österreichische Patentamt bestätigt, dass

**die Firma EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
in A-4866 Unterach, Mondseestraße 11
(Oberösterreich),**

am **19. Mai 2003** eine Patentanmeldung betreffend

**"Verfahren zur Herstellung einer stabilen injizierbaren Formulierung
von schwer löslichen antineoplastischen Wirkstoffen",**

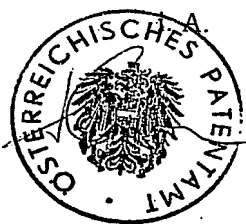
überreicht hat und dass die beigeheftete Beschreibung mit der
ursprünglichen, zugleich mit dieser Patentanmeldung überreichten
Beschreibung übereinstimmt.

Es wurde beantragt, Dr. Gerhard Eidenhammer in Mondsee
(Oberösterreich) und Dr. Heinz Schnait in Seewalchen (Oberösterreich), als
Erfinder zu nennen.

Österreichisches Patentamt

Wien, am 2. Juli 2004

Der Präsident:



HRNCIR
Fachoberinspektor

BEST AVAILABLE COPY

(51) Int. Cl. :

(11) Nr.

, A /

7/1

SECRET

Verfahren zur Herstellung einer stabilen injizierbaren Formulierung von schwer löslichen antineoplastischen Wirkstoffen

Paclitaxel bzw. Taxol wird beispielsweise aus der Rinde der pazifischen Eibe, *Taxus brevifolia*, gewonnen und stellt ein mittlerweile etabliertes antineoplastisches Mittel dar.

Die Behandlung mit Paclitaxel wird beispielsweise bei Eierstockkrebs (vgl. u.a. McGuire et al. Ann. Int. Med., 111, 273-279), Brustkrebs (vgl. u. a. Holmes et al., Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, Vol. 10, pp 60), Lungenkrebs (vgl. u.a. Brown et al., J of Clin Oncol, Vol. 9, No. 7 pp 1261 - 1267), Leukämie (vgl. u. a. Rowinsky et al., Cancer Research 49, 4640 - 4647) beschrieben.

Paclitaxel selbst ist in Wasser nur schwer löslich, daher ist zur Herstellung von beispielsweise injizierbaren Formulierungen von Paclitaxel, die Verwendung eines Lösungsvermittlers notwendig. Diese Formulierungen sollen auch mit wässrigen Infusionslösungen (z. B. 0,9% NaCl-Lösung, 5% Glukose) weiter verdünnt werden können. Paclitaxel ist aber in lipophilen Lösungsmitteln, beispielsweise Poly(oxyethylen)-Rizinusöl, wie Cremophor EL® oder Cremophor ELP®, sowie auch in alkoholischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Ethanol, nicht ausreichend stabil und wird bei Lagerung bei Raumtempatur zersetzt.

In derartigen Lösungen ist Paclitaxel nicht ausreichend stabil und wird zersetzt.

Aus der WO 94/12030 ist eine Formulierung von Paclitaxel in Poly(oxyethylen)-Rizinusöl (Cremophor) bekannt, die einen pH-Wert von kleiner 8,1, aufweist, der durch den Zusatz organischer oder anorganischer Säuren, bevorzugt durch Zusatz von Zitronensäure eingestellt wird.

In der EP 0 654 145 ist eine stabilisierte Formulierung einer pharmazeutischen Verbindung wie beispielsweise Paclitaxel beschrieben, die ein Lösungsmittel

und ein nichtionisches Solubilisierungsmittel enthält, wobei die Formulierung einen derart gewählten Carboxylationengehalt aufweist, der niedrig genug ist um eine Zersetzung des Paclitaxel zu verhindern, wobei die Einstellung des pH-Werts unter 8.1 durch die Zugabe von HBr, HF oder HI erfolgt.

Aus WO 98/33780 sind Formulierungen von Paclitaxel mit gereinigtem Cremophor, der einen bestimmten maximalen Gehalt an mindestens einem bestimmten Kation enthält, bekannt.

Aus der WO 97/12017 ist ein Verfahren zur Reinigung von Cremophor bekannt, wobei zu Reinigung Aluminiumoxide oder Silikate verwendet werden. Derart gereinigte Cremophore werden zur Herstellung von Arzneimittelzubereitungen, insbesondere auch zur Herstellung von Paclitaxelformulierungen verwendet.

Bei all diesen Verfahren soll durch Behandlung des Solubilisierungsmittel und/oder durch Einstellung eines bestimmten pH-Wertes der Lösung von Paclitaxel eine ausreichende Stabilität der Formulierung gewährleistet werden. Allerdings ist die Stabilität derartiger Formulierungen nach wie vor nicht befriedigend.

Aufgabe der Erfindung war es daher eine stabile injizierbare Formulierung von Paclitaxel bereitzustellen, die eine verbesserte Stabilität aufweist und auf einfache Weise herstellbar ist.

Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen injizierbaren Formulierung von antineoplastischen Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass eine Formulierung enthaltend den antineoplastischen Wirkstoff und ein Lösungsmittel und/oder Lösungsmittelsystem, das gegebenenfalls ein Solubilisierungsmittel enthält, mit einem Kationentauscher behandelt wird.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen weisen eine verbesserte Stabilität auf.

Die Konzentration des Wirkstoffs in der Formulierung kann 1 – 10 mg/ml betragen, vorzugsweise 2 – 8 mg/ml, am meisten bevorzugt 6 mg/ml.

Als Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelsysteme mit Solubilisierungsmittel kommen beispielsweise Ethanol, Ethanol/Poly(oxyethylen)-Rizinusöl, Ethanol/Polysorbat, Ethanol/Polyethyleneglycol und dergleichen in Frage, wobei die Mischungsverhältnisse je nach System zwischen 90:10 und 30:70 variieren können.

Im Lösungsmittelsystem Ethanol/Poly(oxyethylen)-Rizinusöl beträgt der Anteil an Ethanol vorzugsweise 90 – 50 Teile. Im Lösungsmittelsystem Ethanol/Polysorbat beträgt der Anteil an Ethanol vorzugsweise 40 – 60 Teile.

Der Wirkstoff wird in einem Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelsystem gelöst und bei Raumtemperatur gerührt, bis das Paclitaxel vollständig gelöst ist. Anschließend wird die Lösung mit einem Kationentauscher behandelt.

Als Kationentauscher kommen beispielsweise Kationentauscher, die Sulfonsäuregruppen oder Carboxylatgruppen aufweisen, in Frage.

Verwendbare Kationentauscher können eine Matrix aus Polystyrol, Polystyrol Divinylbenzol Copolymer, Polyacrylester, Methacrylester Divinylbenzol Copolymer, Cellulose (z.B. Amberlite®, Amberlyst®, Dowex®) enthalten. Die Aktivität beträgt typischerweise zwischen 2,0- 4,0 meq/g.

Die Menge des Kationentauschers beträgt vorzugsweise 0,01 – 10 % der Gesamtmenge des Ansatzes, vorzugsweise 0,05 – 1%. Die Behandlungsdauer beträgt typischerweise zwischen 2 und 24 Stunden.

Anschließend wird die so behandelte Lösung durch ein Filter entsprechender Porengröße, das eine vollständige Abtrennung des Kationentauschers erlaubt, filtriert und direkt in Vials abgefüllt.

Eine Vorreinigung des Lösungsmittels bzw. des Lösungsmittelsystems ist nicht erforderlich. Dadurch ist beispielsweise bei Verwendung eines Poly(oxyethylen)-Rizinusöl enthaltenden Lösungsmittelsystems keine

zusätzliche Ausrüstung zur Destillation des Poly(oxyethylen)-Rizinusöl und/oder Filtration über Säulen vor oder nach der Behandlung mit einem Kationentauscher, notwendig.

Auf diese Weise hergestellte Formulierungen bzw. Vergleichslösungen wurden zur Untersuchung der Stabilität 2 Wochen bei 60°C gelagert. Anschließend wurde der Gehalt an Zersetzungsprodukten und der Wirkstoffgehalt der Lösung bestimmt.

Dabei zeigte sich, dass der Wirkstoffgehalt deutlich höher war als bei Vergleichsproben, die entweder nicht behandelt wurden oder durch Zusätze stabilisiert wurden. Ferner war der Gehalt an bekannten Abbauprodukten, sowie die Summe der Abbauprodukte deutlich geringer als bei den Vergleichsproben.

Beispiele:

Beispiel 1 und 2:

Poly(oxyethylen)-Rizinusöl (12,72 g) wird in Ethanol (87,82 g) gelöst und solange gerührt bis das gesamte Poly(oxyethylen)-Rizinusöl gelöst ist. Dann wird Paclitaxel mit einem Gehalt von 101,09 % (593.5 mg) in 100 ml dieser Lösung zugefügt und gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist.

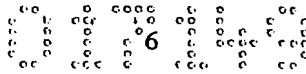
Die Lösung wird in zwei Teile aufgeteilt und ein Teil wird ohne Kationentauscherbehandlung über 0,2 µm Filter zu je 5 ml in sterilisierte Durchstichflaschen gefüllt, mit Stickstoff begast und mit einem sterilisierten Stopfen für Injektionslösungen verschlossen.

Der andere Teil der Lösung wird mit dem Kationentauscher (0,1g/100 g Lösung) behandelt. Die Lösung wird 16 Stunden geschüttelt. Diese Lösung wird über 0,2µm Filter zu je 5 ml in sterilisierte Durchstichflaschen gefüllt, mit Stickstoff begast und mit einem sterilisierten Stopfen für Injektionslösungen verschlossen. Ein Teil der Proben wird für die Ausgangsanalyse verwendet. Die restlichen Durchstichflaschen werden zwei Wochen 60°C gelagert und anschließend analysiert.

Beispiel 3 und 4:

Poly(oxyethylen)-Rizinusöl (25,44 g) wird in Ethanol (78,06 g) gelöst und solange gerührt bis das gesamte Poly(oxyethylen)-Rizinusöl gelöst ist. Dann wird Paclitaxel mit einem Gehalt von 101,09 % (593.5 mg) in 100 ml dieser Lösung zugefügt und gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist.

Die weitere Vorgangsweise erfolgt wie unter Beispiel 1 und 2 beschrieben.



Beispiel 5 und 6:

Poly(oxyethylen)-Rizinusöl (38,16 g) wird in Ethanol (68,30 g) gelöst und solange gerührt bis das gesamte Poly(oxyethylen)-Rizinusöl gelöst ist. Dann wird Paclitaxel mit einem Gehalt von 101,09 % (593.5 mg) in 100 ml dieser Lösung zugefügt und gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist.

Die weitere Vorgangsweise erfolgt wie unter Beispiel 1 und 2 beschrieben.

Beispiel 7 und 8:

Polysorbat 80 (60 ml) wird zu Ethanol (60 ml) hinzugefügt und solange gerührt bis eine homogene Lösung entstanden ist. Dann wird Paclitaxel mit einem Gehalt von 101,09 % (593.5 mg) in 100 ml dieser Lösung zugefügt und gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist.

Die weitere Vorgangsweise erfolgt wie unter Beispiel 1 und 2 beschrieben.

Beispiel 9 und 10:

Paclitaxel mit einem Gehalt von 101,09 % (593.5 mg) wird in 100 ml Ethanol gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist.

Die weitere Vorgangsweise erfolgt wie unter Beispiel 1 und 2 beschrieben.

Beispiel 11 und 12:

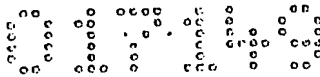
Poly(oxyethylen)-Rizinusöl (56,52 g) wird in Ethanol (43,90 g) gelöst und solange gerührt bis das gesamte Poly(oxyethylen)-Rizinusöl gelöst ist. Dann wird Paclitaxel mit einem Gehalt von 101,09 % (593.5 mg) in 100 ml dieser Lösung zugefügt und gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist.

Poly(oxyethylen)-Rizinusöl (56,52 g) wird in Ethanol (43,90 g) gelöst und solange gerührt bis das gesamte Poly(oxyethylen)-Rizinusöl gelöst ist. Dann wird Paclitaxel mit einem Gehalt von 101,09 % (593.5 mg) und wasserfreie Zitronensäure (200 mg) in 100 ml dieser Lösung zugefügt und gerührt bis eine klare Lösung entstanden ist.

Beispiel	1		2		3		4		5		6		7	
	Poly(oxyethylen)- Rizinusöl: Ethanol = 10:90 erfindungsgemäß behandelt		Poly(oxyethylen)- Rizinusöl: Ethanol = 10:90 ohne Behandlung		Poly(oxyethylen)- Rizinusöl: Ethanol = 20:80 erfindungsgemäß behandelt		Poly(oxyethylen)- Rizinusöl: Ethanol = 20:80 ohne Behandlung		Poly(oxyethylen)- Rizinusöl: Ethanol = 30:70 erfindungsgemäß behandelt		Poly(oxyethylen)- Rizinusöl: Ethanol = 30:70 ohne Behandlung		Polysorbate 80 : Ethanol 50:50 erfindungsgemäß behandelt	
Lagerbedingung	Ausgang	60°C/ 2 Wochen	Ausgang	60°C/ 2 Wochen	Ausgang	60°C/ 2 Wochen	Ausgang	60°C/ 2 Wochen	Ausgang	60°C/ 2 Wochen	Ausgang	60°C/ 2 Wochen	Ausgang	60°C/ 2 Wochen
HPLC-Gehalt [%]	101,6	99,1	101,0	88,7	105,2	103,7	102,9	90,1	100,26	99,80	98,93	81,20	100,10	80,28
Verunreinigungen [%]														
10-Deacetyl-baccatin III	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Baccatin III	<0,1	<0,1	0,1	3,9	<0,1	<0,1	<0,1	4,9	<0,1	<0,1	<0,1	6,7	<0,1	7,0
(2R,3S)-N- Benzoylphenyl isoserine ethylester	<0,1	<0,1	<0,1	3,3	<0,1	<0,1	<0,1	4,1	<0,1	<0,1	<0,1	5,7	<0,1	5,4
10-Deacetyl-paclitaxel	<0,1	<0,1	<0,1	0,3	<0,1	<0,1	<0,1	0,3	<0,1	<0,1	<0,1	0,4	<0,1	0,5
Cephalomannine	<0,1	<0,1	<0,1	0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,1	<0,1	<0,1
10-Deacetyl-7- epipaclitaxel	<0,1	<0,1	<0,1	0,2	<0,1	<0,1	<0,1	0,2	<0,1	<0,1	<0,1	0,1	<0,1	0,2
7-Epipaclitaxel	0,4	0,5	0,6	3,2	0,2	0,3	0,8	3,4	0,2	0,2	0,5	4,0	0,2	6,1
Verunreinigungen, gesamt	0,6	0,5	0,8	11,0	0,2	0,3	0,8	13,1	0,3	0,5	0,7	17,2	0,2	19,7


Beispiel	8		9		10		11		12		13		14	
	Polysorbate 80 : Ethanol 50:50 ohne Behandlung		Ethanol erfindungsgemäß behandelt		Ethanol ohne Behandlung		Poly(oxyethylen)- Rizinusöl : Ethanol = 50:50 erfindungsgemäß behandelt		Poly(oxyethylen)- Rizinusöl: Ethanol = 50:50 ohne Behandlung		Taxol® Bristol- Meyers Squibb		Poly(oxyethylen)- Rizinusöl: Ethanol = 50:50 mit Zitronensäure	
Lagerbedingung	Ausgang	60°C/ 2 Wochen	Ausgang	60°C/ 2 Wochen	Ausgang	60°C/ 2 Wochen	Ausgang	60°C/ 2 Wochen	Ausgang	60°C/ 2 Wochen	Ausgang	60°C/ 2 Wochen	Ausgang	60°C/ 2 Wochen
HPLC-Gehalt [%]	100,19	45,12	101,0	100,6	104,2	67,9	100,9	99,9	99,5	86,4	100,8	100,0	100,50	98,90
Verunreinigungen [%]														
10-Deacetyl-baccatin III	<0,1	0,2	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
Baccatin III	0,1	16,2	<0,1	<0,1	<0,1	12,3	<0,1	<0,1	<0,1	4,2	0,1	0,4	<0,1	<0,1
(2R,3S)-N- Benzoylphenyl isoserine ethylester	<0,1	14,5	<0,1	<0,1	<0,1	11,5	<0,1	<0,1	<0,1	3,2	<0,1	0,4	<0,1	<0,1
10-Deacetyl-paclitaxel	<0,1	0,8	<0,1	0,4	<0,1	0,4	<0,1	<0,1	<0,1	0,8	0,2	0,5	<0,1	0,3
Cephalomannine	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2
10-Deacetyl-7- epipaclitaxel	<0,1	0,8	<0,1	<0,1	<0,1	0,3	<0,1	<0,1	<0,1	0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1
7-Epipaclitaxel	0,7	15,7	0,1	0,5	0,1	7,6	<0,1	0,1	0,1	2,9	0,5	0,7	0,1	0,2
Verunreinigungen, gesamt	0,8	51,1	0,3	2,0	0,2	33,3	0,2	0,7	0,7	12,4	1,2	2,5	0,4	2,0

Die Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie zu beschränken.



Patentansprüche:

- 1) Verfahren zur Herstellung einer stabilen injizierbaren Formulierung von schwer löslichen antineoplastischen Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass eine Formulierung enthaltend den antineoplastischen Wirkstoff und ein Lösungsmittel und/oder Lösungsmittelsystem, das gegebenenfalls ein Solubilisierungsmittel enthält, mit einem Kationentauscher behandelt wird.
- 2) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der antineoplastische Wirkstoff Paclitaxel, Camptothecin oder Teniposide ist.
- 3) Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass der antineoplastische Wirkstoff Paclitaxel ist.
- 4) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffgehalt in der Lösung 1 – 10 mg/ml beträgt.
- 5) Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoffgehalt an Paclitaxel 4 – 8 g/ml beträgt, bevorzugt 6 mg/ml.
- 6) Verfahren nach einem der Ansprüche 1- 5, dadurch gekennzeichnet, dass als Lösungsmittel bzw. Lösungsmittelsystem mit Solubilisierungsmittel Ethanol, Ethanol/Poly(oxyethylen)-Rizinusöl, Ethanol/Polysorbat, Ethanol/Polyethylene-glycol verwendet werden.
- 7) Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Ethanol in einem Lösungsmittelsystem Ethanol/Poly(oxyethylen)-Rizinusöl 10 – 90 Teile beträgt.

- 
EBEWE Pharma Ges.m.b.H Nfg.KG
DR. F. HILLEBRAND, GF

Zusammenfassung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen injizierbaren Formulierung von schwer löslichen antineoplastischen Wirkstoffen, wobei eine Formulierung enthaltend den antineoplastischen Wirkstoff und ein Lösungsmittel und/oder Lösungsmittelsystem, das gegebenenfalls ein Solubilisierungsmittel enthält, mit einem Kationentauscher behandelt wird.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.